

NHC由来pincer型ニッケル錯体の開発とその触媒的 応用

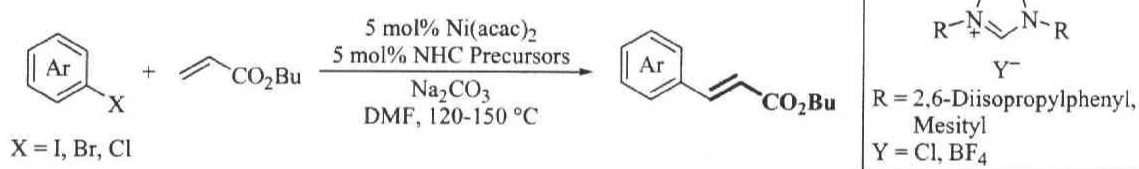
著者	黒田 潤一
号	42
学位授与番号	416
URL	http://hdl.handle.net/10097/46041

論文内容要旨

遷移金属触媒を用いる反応は、非常に有用な分子構築法の 1 つであるが、用いるリガンドの選択が非常に重要である。従来遷移金属触媒反応におけるリガンドとして多用されてきたホスフィンに代わる化合物として、近年、イミダゾール類より誘導される N-heterocyclic carbene (NHC) が注目を集めており、特にパラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応において、このカルベンをリガンドとする高活性触媒系が数多く構築されている。

当研究室ではすでに、この NHC をリガンドとして用いることで、従来進行が困難であるとされてきたニッケル触媒による溝呂木– Heck 反応が円滑に進行することを見出している (Scheme 1)。¹⁾ 著者は、この NHC を pincer 型リガンド (一般式 $[2,6-(\text{ECH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3]^-$ (E = P, N, etc.)) で表されるアニオン性 3 座配位子) にすることで、反応性および安定性を制御可能な高活性触媒系を構築できると考え、検討を行うことにした。

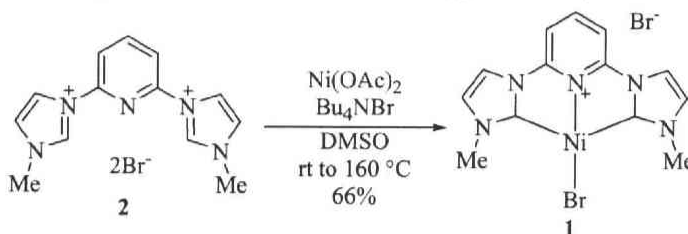
Scheme 1. Ni/NHC-Catalyzed Mizoroki-Heck Reaction



1. NHC 由来 pincer 型ニッケル錯体の合成とその触媒反応への応用

まずはじめに、NHC 由来 pincer 型新規ニッケル錯体 **1** の合成を行った。詳細な検討の結果、2,6-dibromopyridine および 1-methylimidazole より調製可能なカルベン前駆体 **2** に対し、 Bu_4NBr 存在下、 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ を反応させることで、目的とする錯体 **1** を得た (Scheme 2)。²⁾ 本錯体は非常に安定で、空気中でも取り扱い可能である。また X 線結晶構造解析により、錯体 **1** が平面 4 配位構造を持つことが判明した。なおこれは、pincer 型ニッケル–カルベン錯体合成の初めての例である。

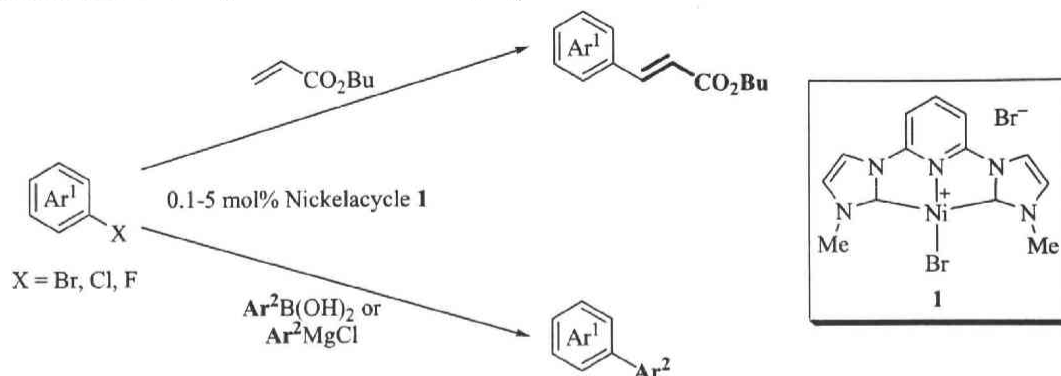
Scheme 2. Synthesis of NHC-Derived Pincer-Type Nickelacycle **1**



続いて、ニッケル錯体 **1** のクロスカップリング反応への適用を行った結果、溝呂木– Heck 反応をはじめ、鈴木–宮浦カップリング反応および熊田–玉尾–Corriu 反応において、本錯体が高い触媒活性を有することを見出した (Scheme 3)。^{2,3)} また、特に本錯体を用いた溝呂木– Heck 反応において、その収率の経時変化に反応誘導時間を観測し、金属水銀の滴下によって反応の進行が阻害された。これらの実

験結果は、不均一系触媒である Pd-nanoparticle を用いた溝呂木– Heck 反応についての報告と非常に類似しており、本反応系内でも錯体 **1** から不均一系触媒活性種が生成している可能性が示唆された。

Scheme 3. Nickel-Catalyzed Various Cross-Coupling Reactions



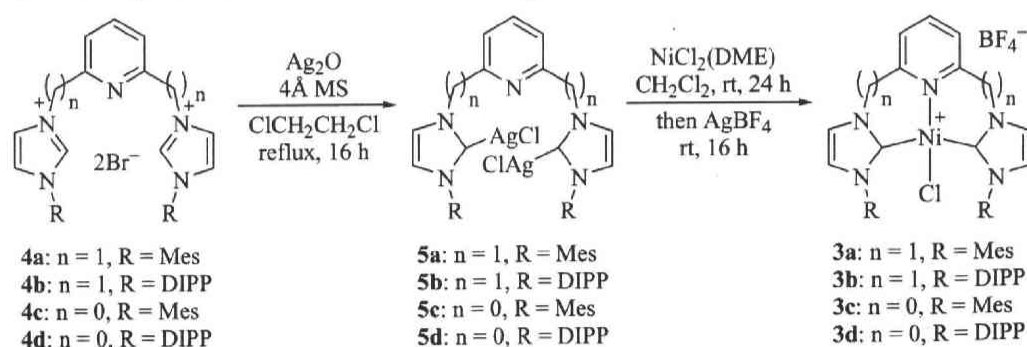
2. 立体的・電子的に幅広い性質を持つ pincer 型ニッケル錯体の合成とその触媒活性の評価

次に、pincer 型リガンドの立体的・電子的性質の違いが錯体の反応性に及ぼす影響を調べるために、幅広い置換様式を持つ NHC 由来 pincer 型ニッケル錯体の合成とその触媒活性について検討を行った。

まず、メタラサイクルの環の大きさを 6 員環 ($n=1$ in Scheme 4) あるいは 5 員環 ($n=0$ in Scheme 4), およびイミダゾリン環上の置換基 (R in Scheme 4) を mesityl (Mes) 基または 2,6-diisopropylphenyl (DIPP) 基としたニッケル錯体群 **3a-d** の合成を行った。対応するイミダゾリウム塩 **4a-d** に対し酸化銀 (I) を反応させ、銀–カルベン錯体 **5a-d** に変換後、 NiCl_2 (DME) を用いたシクロメタレーションおよびそれに

続くカウンターアニオン交換反応を行うことで、目的とする錯体 **3a-d** を得た (Scheme 4)。⁴⁾ これらの構造決定は NMR および X 線結晶構造解析を用いて行い、それぞれの錯体における特徴的な立体的性質を明らかにした。

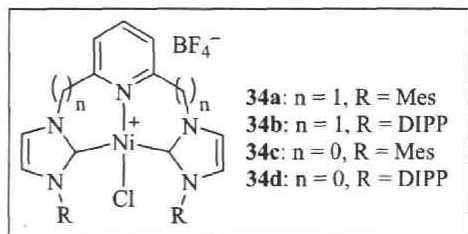
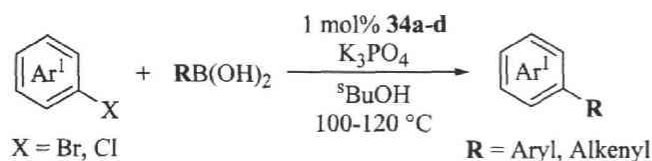
Scheme 4. Synthesis of Various Nickel-Pincer Complexes **3a-d**



続いて、合成したニッケル錯体 **3a-d** の触媒活性を調べるために、それらの鈴木–宮浦カップリング反応への適用について検討を行った。その結果、いずれの錯体を用いても、“ BuOH 中、 $100\text{--}120\text{ }^\circ\text{C}$ ” という反応条件下、種々の芳香族ハライドとボロン酸との反応が円滑に進行し、高収率で目的とするカップリング生成体を得られた (Scheme 5)。⁴⁾ またこのとき、立体的性質の違いによって、それぞれの錯体が異なる触媒活性を示すことも見出した。現在、電子的に幅広い性質を持つ pincer 型ニッケル錯体の合

成についても検討中であり、それらをクロスカップリング反応に適用することで、電子的性質の違いが反応性に及ぼす影響を詳細に調べ、そのデータを今回の結果と併せることにより、精密触媒設計を行っていきたいと考えている。

Scheme 5. Nickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction of Aryl Halides

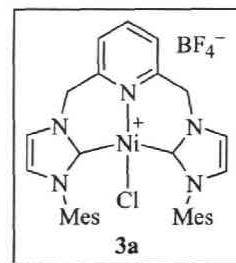
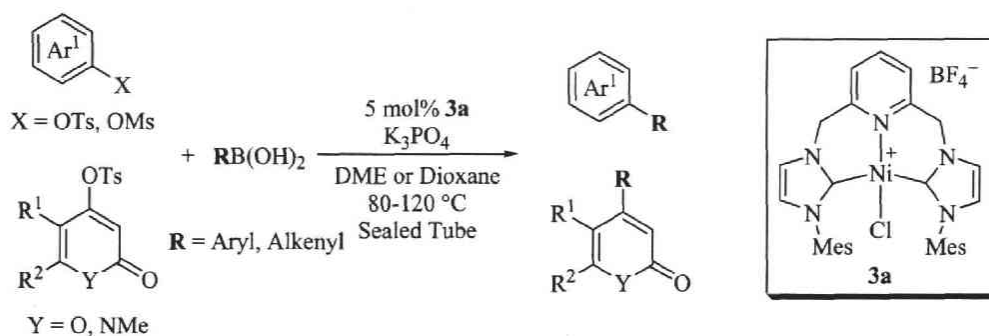


3. 実用的有機合成を指向したクロスカップリング反応の開発

パラジウムあるいはニッケル触媒を用いるクロスカップリング反応において、その基質としてスルホネート化合物も広く利用されている。特にトリフェートは反応性が高く、それを用いたクロスカップリング反応もこれまでに幅広く開発されているものの、トリフルオロメタンスルホンル化剤が比較的高価であり、加えて、時として得られたトリフェートが不安定で、空気中で取り扱いが困難であるといった問題点もある。そのため、トリフェートに代わる化合物、すなわちトシレートおよびメシレートを用いるクロスカップリング反応が近年非常に注目を集めている。しかしながら、これらの反応性は、対応するトリフェートに比べはるかに低く、その適用は一般に困難であるといえる。

著者は、上述の NHC 由来 pincer 型ニッケル錯体を用い、芳香族トシレートおよびメシレートの鈴木-宮浦カップリング反応を行った。詳細な検討の結果、触媒としてニッケル錯体 **3a** 存在下、“DME あるいは dioxane 中、120 °C” という反応条件を用いることで、様々な芳香族トシレートおよびメシレートとボロン酸とのカップリング反応が収率よく進行することを見出した (**Scheme 6**)。加えて、4-tosyloxycoumarin, 4-tosyloxy-2-pyranone, および 4-tosyloxy-1-methyl-2-quinolone と種々のフェニルボロン酸との反応も、より穏和な反応条件下、収率良く進行した。なお、これにより得られる 4-arylcoumarin, 4-aryl-2-pyranone, および 4-aryl-2-quinolone 類は興味深い生理活性を有することも知られている。今後、広範なクロスカップリング反応に適用することで、本触媒系の有機合成における実

Scheme 6. Nickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction of Tosylates and Mesylates



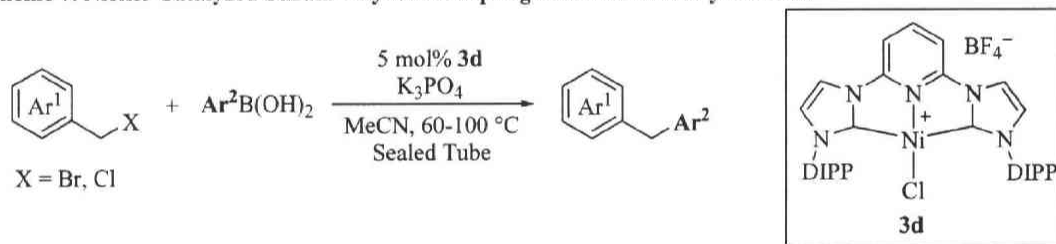
用的価値をさらに高められると考えている。

さらに著者は、アルキルハライドのクロスカップリング反応についても検討を行うことにした。

遷移金属触媒によるアルキルハライドのクロスカップリング反応を利用した、 sp^3 炭素上での置換基修飾も有用な手法である。しかしながら、その触媒サイクルにおいて、 $C(sp^3) - X$ の遷移金属への酸化付加は $C(sp^2) - X$ に比べて起こりにくいことが知られている。加えて、トランスメタル化とそれに続く還元的脱離という望むサイクルと競合して、 β -水素脱離によるアルケンの生成も起こりうる。これらの点から、アルキルハライドのクロスカップリング反応への適用は非常に困難であるといえる。

まずはじめに、 β -水素脱離が競合しない第1級ベンジルハライドの鈴木-宮浦カップリング反応を行った。その結果、ニッケル錯体 **3d** 存在下、“MeCN 中、60-100 °C” という反応条件を用いることで、種々の第1級ベンジルハライドとフェニルボロン酸との反応が円滑に進行し、高収率でカップリング成績体が得られた (Scheme 7)。今後、様々なベンジルハライドのクロスカップリング反応に加え、 β -水素脱離が競合するために適用が困難であると予測される第1級および第2級アルキルハライドを用いた反応への展開を考えている。

Scheme 7. Nickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction of Benzyl Halides



References

- 1) Inamoto, K.; Kuroda, J.-i.; Danjo, T.; Sakamoto, T. *Synlett* **2005**, 1624-1626.
- 2) Inamoto, K.; Kuroda, J.-i.; Hiroya, K.; Noda, Y.; Watanebe, M.; Sakamoto, T. *Organometallics* **2006**, 25, 3095-3098.
- 3) Inamoto, K.; Kuroda, J.-i.; Sakamoto, T.; Hiroya, K. *Synthesis* **2007**, 2853-2861.
- 4) Inamoto, K.; Kuroda, J.-i.; Kwon, E.; Hiroya, K.; Doi, T. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 389.

審査結果の要旨

本論文は、以下の五つの章から構成されている。

序論では、遷移金属触媒反応が創薬をはじめ有機合成において重要な役割を果たしていることについて述べている。従来のホスフィン配位子に対し、*N*-heterocyclic carbene（以下 NHC と略す）を配位子とするパラジウム触媒がクロスカップリング反応に有効であるという事例に言及し、NHC 由来 *pincer* 型ニッケル触媒を開発するという本研究の意義と目的を明らかにしている。

第一章「NHC 由来 *pincer* 型ニッケル錯体の合成とその触媒反応への応用」では、2,6-ジプロモピリジンおよび 1-メチルイミダゾールより調製したカルベン前駆体に対し、臭化テトラブチルアンモニウム存在下、酢酸ニッケルを作用させ、目的とする NHC 由来 *pincer* 型ニッケル錯体の初めての合成を達成したことについて述べている。本錯体が空気中でも安定で、平面四配位構造を持つこと、溝呂木– Heck 反応およびクロスカップリング反応において高い触媒活性を示すことを明らかにしている。

第二章「立体的・電子的に幅広い性質をもつ NHC 由来 *pincer* 型ニッケル錯体の合成とその触媒活性の評価」では、六員環および五員環のメタラサイクル、並びにイミダゾリン環上の置換基をメシチル基または 2,6-ジイソプロピルフェニル基としたニッケル錯体群の合成とその触媒活性の評価について述べている。これらの錯体の立体構造の特徴を NMR および X 線結晶構造解析を用いて明らかにしている。また鈴木–宮浦カップリング反応の検討を行い、*sec*-ブタノール中、100 ~ 120 °C という反応条件下、種々の芳香族ハライドとボロン酸との反応が円滑に進行することを見出している。この際、錯体の立体的・電子的性質の違いが触媒活性に大きく影響することを見出し、適切な電子供与基または求引基を錯体に導入にすることで、触媒活性を容易に制御できることを明らかにしている。

第三章「実用的有機合成を指向したニッケル触媒クロスカップリング反応の開発」では、上述の NHC 由来 *pincer* 型ニッケル錯体を用い、芳香族トシラートおよびメシラートの鈴木–宮浦カップリング反応を行った結果について述べている。1,2-ジメトキシエタンあるいはジオキササン中 120 °C の反応条件で、種々のボロン酸とのカップリング反応が収率よく進行することを見出している。さらに種々の第一級ベンジルハライドとフェニルボロン酸とのクロスカップリング反応が、アセトニトリル中 60 ~ 100 °C の反応条件で円滑に進行し、カップリング生成体が高収率で得られることを明らかにしている。

結論では、本論文を総括している。

以上要するに本論文は NHC 由来 *pincer* 型ニッケル錯体を開発し、創薬で重要な種々のクロスカップリング反応の触媒として有効であることを示した研究成果であり、薬学上貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。